Aus der Universitäts-Augenklinik Würzburg.
Vorstand: Geheimrat Professor Dr. med. Schieck.

Über einen Fall von hereditärer Opticusatrophie

(Leber'sche Krankheit).

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Paul Schneider
aus Meggen (Westfalen).

Würzburg
C. J. Becker Universitäts-Druckerei
1936.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent: **Geheimrat Professor Dr. F. Schieck.**

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Über einen Fall von hereditärer Opticusatrophie.

(Leber'sche Krankheit).

Seitdem die von Mendel in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts aufgestellten Erbregeln, die leider eine zeitlang in Vergessenheit gerieten, durch die Arbeiten von De Vries, Correns und Tschermak „wieder entdeckt" wurden, entstand eine neue, schnell aufblühende Wissenschaft, die, wenn sie auch nicht die ganze Pathogenese der erblichen Leiden erklären konnte, doch die Frage nach der Entstehungsart, Ursache und eigentümlichen Übertragungsweise mancher Leiden von einem ganz anderen Gesichtspunkte aus zu beantworten suchte.

Diese großen Fortschritte und Erkenntnisse auf dem Gebiete der experimentellen Biologie erregten besonders bei den Ophthalmologen eine wachsende Anteilnahme an diesen unseligen Leiden, besonders weil ihnen schon vor dem 19. Jahrhundert zahlreiche, ursächlich mit Vererbung zusammenhängende Augenleiden bekannt waren, ohne daß es irgendwie gelang, die darin liegenden Gesetzmäßigkeiten aufzudecken. Wenige aus der großen Zahl derartiger Anomalien und Krankheiten am Auge, die nach bestimmten Gesetzen auf die Nachkommen übertragen werden, seien genannt, wie: Linsentrübungen, Hornhauttrübungen, Rotgrünblindheit, Anomalien der Regenbogenhaut und die angeborene Kurzsichtigkeit.

Zu den eigenartigsten Fällen dieser Art krankhafter Vererbung gehört zweifellos die hereditäre Opticusatrophie (T. Leber), jene Krankheit, die glücklicherweise selten auftritt, aber den damit Befallenen durch Verlust des Augenlichtes zu einem armen, hilflosen Menschen macht.

Die erste Beobachtung der Leberschen Sehnervenatrophie geht auf von Graefe zurück, der schon im Jahre 1858 an Hand von selbst untersuchten Fällen auf die Erblichkeit des Leidens hinweisen konnte.

1871 beschrieb Leber 15 andere mit diesem Leiden betroffene Familien und gab gleichzeitig die erste eingehende und gute Beschreibung des Krankheitsbildes, die auch heute noch als charakteristisch für die hereditäre Sehnervenatrophie angesehen wird. Nach Leber haben andere Autoren neue, zum Teil sehr umfangreiche

Stammbäume untersucht und damit die Vererbung der Leberschen Erkrankung bestätigt. Bis heute sind die in der gesamten Literatur beschriebenen Fälle auf mehrere hundert zu schätzen, und die Zahl solcher Fälle wird fast jedes Jahr um einige vermehrt. Durch diese ist man über den Krankheitsbeginn und -Verlauf gut unterrichtet, während man für die Ätiologie und das Wesen der Leberschen Sehnervenatrophie bis zum heutigen Tage keine Erklärung hat finden können.

Wohl sind wir über die pathologisch-anatomischen Vorgänge am Sehnerven, welche die schwere Ausfallserscheinung der Sehfunktion bedingen, besser unterrichtet als früher, seitdem es Rehsteiner 1930 als erstem gelang, einen Fall von Leberscher Atrophie anatomisch wie histologisch zu untersuchen.

Rehsteiner fand eine stark atrophische Ganglienzell- und Nervenfaserschicht der Retina und eine Atrophie des papillomakulären Bündels des Nervus opticus entsprechend der Größe des bei Lebzeiten des Kranken bestandenen Zentralskotoms. Dieser Befund sprach also nicht für eine Entzündung, sondern ließ, was in diesem Falle wichtig ist, auf eine nicht entzündliche Degeneration des Sehnerven, auf eine primäre Atrophie, schließen.

Die nähere Ursache dieser Sehnervenatrophie ist heute, wie bereits hervorgehoben, noch völlig unbekannt. Man hat zwar verschiedene Gründe für das Zustandekommen der Sehnervenatrophie angenommen und sehr viele Hypothesen aufgestellt. Man begnügte sich also nicht mit der Tatsache, daß die Lebersche Sehnervenatrophie aus bestimmten Vererbungsgesetzen zu erklären sei, sondern suchte immer wieder nach anderen Ursachen, deren Sitz man im Sehnerven selbst, in krankhaften, erblichen Veränderungen der Nachbarschaft desselben und schließlich in anderen, bei solchen Kranken zufällig in Erscheinung tretenden Abweichungen vermutete.

So hielt Uthoff eine echte Entzündung im papillomakulären Bündel für wahrscheinlich, während dagegen von Hippel diese Anschauung als unzutreffend bezeichnete, mit dem Hinweis, daß „eine Entzündung nicht in Frage komme, da es sich um ein schon im Keimplasma als krankhafte Eigenschaft vorgebildetes Leiden handelt und nach festen Vererbungsgesetzen weiter vererbt wird, was bei einer Entzündung noch nie gefunden worden sei."

Von Hippel faßt die Lebersche Sehnervenatrophie als einen primären, degenerativen Zerfall infolge toxischer Schädigung auf.

Andere Verfasser vertreten die Ansicht, daß sich die Makulafasern des Nervus opticus bei solchen befallenen Personen durch eine durch Generationen übertragbare besonders schlechte Widerstandsfähigkeit auszeichnen und infolgedessen degenerieren. Diese

Überlegung ist nicht von der Hand zu weisen, da wir sehen, daß so verschiedenartige Ursachen (multiple Sklerose, Myelitis, Intoxikationen) immer wieder zu einer Schädigung des papillomaculären Bündels führen.

Nach König soll „eine durch Heredität hervorgerufene Veränderung des Keilbeinkörpers auf das Foramen opticum einwirken und damit das papillomaculäre Bündel des Sehnerven schädigen". Diese und ähnliche Erwägungen führten neuerdings dazu, durch röntgenographische Darstellung und Ausmessung des Canalis opticus Klarheit über die Heredität der Leberschen Erkrankung zu schaffen, was zuerst von Goalvin und später von Leon White und van der Hoeve unternommen worden ist.

Ebenso glaubte man aus Röntgenaufnahmen der Schädelbasis (Cirincione 1922) und aus der Darstellung der Sella turcica und Hypophysengegend (Zentmayer und Borrough) erfolgversprechende Schlüsse ziehen zu können. Aber zu übereinstimmenden Ergebnissen ist man auch durch diese Versuche nicht gekommen, obschon man die Tatsache der Erblichkeit von knöchernen Schädelanomalien heute nicht mehr abstreitet.

Rönne gibt folgende ätiologische Möglichkeit: „Trotz der unzweifelhaften und leicht erkennbaren ätiologischen Verschiedenheiten tritt immer ein und dieselbe Krankheit auf und so ist es denkbar, daß die Ätiologie nicht direkt auf den Sehnerven schädigend einwirkt, sondern daß die verschiedenen ätiologischen Momente dieselbe krankhafte Umstimmung im Organismus und dadurch dieselbe Krankheit im Sehnerven hervorrufen."

An diese unbestimmt gehaltenen Gedankengänge, welche verschiedene Deutungen zulassen, knüpfen Anschauungen anderer Autoren an, die z. B. die Lebersche Erkrankung in Beziehung zu Funktionsstörungen der endokrinen Drüsen bringen. Den Anlaß dazu gab die Erfahrungstatsache, daß das Auftreten des Leidens im Pubertätsalter bzw. im Klimakterium gehäuft beobachtet wurde. So suchte man Anhaltspunkte aus Veränderungen oder Dysfunktionen von Schilddrüse, Thymus (Meyer-Riemsloh 1925 und Slosse 1914) und Hypophyse zu gewinnen. Aber auch diese Theorien konnten nicht bewiesen werden. Wir müssen zwar zugeben, daß wir über die Bedeutung der innersekretorischen Drüsen noch wenig unterrichtet sind, so daß wir durch weitere Forschung auf diesem Gebiete auch neue Einblicke in die pathologischen Vorgänge bei den Erbleiden erwarten dürfen. So läßt insbesondere die Tatsache, „daß es eine Neuritis nervi optici bei Schwangeren gibt, die Überlegung nicht abwegig erscheinen, daß die Sekrete der innersekretorischen Drüsen doch zu einer Schädigung des gegen-

über toxischen Einflüssen weniger widerstandsfähigen axialen Teiles des Sehnerven führen können."

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß die große Zahl der Hypothesen mit ihren verschiedenartigen ätiologischen Gründen beweisen, daß wir über die Ätiologie der Leberschen Atrophie wenigstens heute noch nicht auch zu einigermaßen gefestigten Anschauungen gekommen sind und einstweilen außer der Heredität keine andere Ursache für das Auftreten der Leberschen Opticusatrophie annehmen können.

Wenn wir die hereditäre Sehnervenatrophie als eine erbliche, degenerative Erkrankung auffassen, dürfen wir dementsprechend erwarten, daß solche behafteten Personen auch in anderen Erbanlagen degenerative Erscheinungen aufweisen oder krankhafte Symptome zeigen. So sehen wir häufig, daß die Lebersche Sehnervenatrophie sich mit Leiden des Nervensystems kombiniert. Schon 1871 wies L e b e r in seiner ersten Mitteilung auf leichte Störungen von seiten des Nervensystems, wie Kopfschmerz, Schwindel, Migräne, Zittern und Ohrensausen hin. An schwereren Krankheiten finden sich gelegentlich Epilepsie, Ataxie und geistige Störungen.

Komplikationen von Leberscher Atrophie mit anderen hereditären Augenleiden sind selten beschrieben worden. Über das Zusammentreffen von Leberscher Krankheit mit Farbensinnstörungen berichten K l e e f e l d , M ü g g e , K ö n i g und andere. Doch ist es bis heute noch nicht entschieden, ob es sich bei beiden Fällen um einen einheitlichen Prozeß handelt oder ob die Sehnervenatrophie mit Farbenblindheit kombiniert ist. Gleichzeitiges Vorkommen von hereditärer Opticusatrophie mit markhaltigen Nervenfasern und Hypermetropie erwähnen M e y e r - R i e m s l o h 1925, L a u b e r 1902 und G u z m a n n 1913.

Die Folgen der pathologischen Vorgänge am Augenhintergrunde und insbesondere am Sehnerven finden natürlich ihren sichtbaren Ausdruck in einem typischen klinischen Befunde, welcher kurz geschildert werden soll:

Unter dem Bilde einer akuten, retrobulbären Neuritis klagen die Patienten über eine ziemlich plötzlich entstandene Sehstörung in Gestalt eines Nebels, der ihnen die Gegenstände verschleiert erscheinen läßt. Die Sehstörung erreicht meistens im Verlaufe einiger Wochen, sehr selten bis zu einem Jahre, seinen Höhepunkt und bleibt dann in der Regel stationär. Beide Augen werden stets gleichzeitig oder in kurzen Zwischenräumen hintereinander befallen. Die Sehschärfe geht dabei in $^3/_4$ aller Fälle auf $^6/_{60}$ und darunter herab.

Im Wesentlichen besteht die Sehstörung im Auftreten eines zentralen Skotoms, welches für Weiß absolut oder fast absolut ist.

Zuweilen findet man nur ein Skotom für Farben. Die Gesichtsfeldperipherie ist meistens frei oder nur unbedeutend gestört.

Der Augenhintergrund zeigt zu Beginn des Leidens keine Veränderungen oder höchstens geringe Hyperämie und verschwommene Papillengrenzen. Nur in abgelaufenen Prozessen sieht man eine temporale Abblassung der Papille, die häufig in eine vollständige Opticusatrophie übergehen kann.

Außer der einsetzenden Sehverschlechterung findet man im Anfang des Leidens als Begleiterscheinungen häufig den Bulbus druckempfindlich und bei Bewegung schmerzend.

Das Leiden tritt bei mehreren Mitgliedern einer Familie auf und bevorzugt Männer im Alter von 18—30 Jahren. Frauen erkranken selten und dann gern zur Zeit des Klimakteriums.

Wir dürfen natürlich nicht nur typische, sondern auch zahlreiche mehr oder weniger weit vom Idealtyp abweichende Krankheitsbilder erwarten, die nach Untersuchungen von Stähli n nicht eine andere ursächliche Krankheit annehmen lassen, sondern nur die große Variationsbreite im klinischen Bilde der Leberschen Atrophie beweisen. Diese werden natürlich eine richtige und sonst leichte Diagnosenstellung sehr erschweren.

Besonders gilt dies von den wenigen Fällen, in denen Frauen erkrankt sind und man wird deshalb kaum mit Sicherheit einen Fall bei einer solchen Frau diagnostizieren können, wenn uns die anamnestisch nachweisbare Heredität im Stiche läßt. Bei diesen allein in einer Familie erkrankten Frauen ist die Diagnose noch dadurch weiter erschwert, daß die Häufigkeit der Erkrankung nicht ein bestimmtes Lebensalter wie bei Männern (zwischen 20—30 Jahren) bevorzugt, sondern sich gleichmäßig auf das Alter zwischen 10 und 50 Jahren verteilt. Dieses zeigt folgende von Nettleship aufgestellte Tabelle (aus der Arbeit von Rönne entnommen):

	0—10	10—20	20—30	30—40	40—50	50—60	60—70
Männer:	7	71	177	37	12	5	1
Frauen:	4	10	8	8	8	2	

Außerdem kommen noch andere, weniger bedeutungsvolle Abweichungen vor. So wird das Fehlen des Schmerzes bei Augenbewegung und der Druckempfindlichkeit des Bulbus beobachtet. An Stelle der gewöhnlichen, verschieden großen Centralskotome treten ringförmige auf (Fuchs 1879, Müggе 1911, Kuhk 1914, Hensen 1917). Ebenso zählen Fälle mit peripherer Gesichtsfeldeinschränkung und solche mit wiederkehrender Besserung oder Heilung (beobachtet von Leber, Kawakami, Hancocks) zu den Seltenheiten.

Schwer ist zuweilen die Lebersche Sehnervenatrophie auch bei typischen Krankheitsbildern diagnostisch von den oft ein gleiches Symptomenbild aufweisenden akuten retrobulbären Neuritiden zu trennen, die man ätiologisch in Beziehung zur multiplen Sklerose, Myelitis oder zu Nebenhöhlenerkrankungen bringt, besonders wenn die Anamnese eine Heredität nicht nachweisen läßt.

Andererseits ist die hereditäre Opticusatrophie abzugrenzen von den chronischen Erkrankungen des Sehnerven, von der Tabak- und Alkoholamblyopie, die aber insofern von der Leberschen Form abweichen, als sie nur im vorgeschrittenen Lebensalter auftreten und bei Abstinenz allmählich zur Besserung führen.

So sehen wir also, daß oft mancherlei Gründe die Diagnose des zugrundeliegenden Leidens erschweren. Eine richtige Diagnose ist aber in Zukunft notwendig, nicht weil etwa das Leiden für den Kranken besserungs- oder heilungsfähig wie andere retrobulbäre Neuritiden wäre, sondern um durch entsprechende Maßnahmen die Weitervererbung der folgenschweren Krankheit verhindern zu können. Wie ich schon hervorgehoben habe, entscheidet meistens, besonders bei befallenen Frauen, der Nachweis der Heredität in der Anamnese solcher Kranken über die Richtigkeit der gestellten Diagnose.

Ein derartiger Fall mit familiärem Auftreten wurde kürzlich an der hiesigen Klinik untersucht. Dieser sei wegen einiger Besonderheiten und auch wegen der Seltenheit des Leidens hier wiedergegeben:

Am 11. 1. 1933 kommt Frl. N. N. im Alter von 52 Jahren aus A. mit der Klage, daß sie seit kurzer Zeit beiderseits nicht mehr so gut wie früher sehen könnte.

Außerordentlich unterernährte Person, welche wegen dieses Zustandes schon längere Zeit in Behandlung eines internen Mediziners steht. Der Augenbefund ist durchaus normal. Beiderseits wird mit + 0,75 D eine Sehschärfe von $^5/_{7,5}$ erreicht, binokular $^5/_5$. Mit beiderseits + 3,5 D wird Schriftprobe N 1 fließend gelesen. Die Lesebrille wird verordnet.

15. 2. 33. Die Patientin bemerkt eine weitere Abnahme des Sehververmögens. Wiederum ist der Befund des Augenhintergrundes normal, doch ist die Sehschärfe rechts mit Glas auf $^5/_{10}$, links ebenfalls $^5/_{10}$ gesunken. Binokular wird eine Sehschärfe von $^5/_{7,5}$ festgestellt.

15. 3. 33. Bei völlig normalem Augenhintergrund ist das Sehvermögen beiderseits auf $^5/_{50}$ zurückgegangen. Im Gesichtsfelde wird beiderseits ein zentrales Skotom, welches für Weiß und die Farben relativ ist, gefunden. Das Skotom hat liegend 15, vertikal 10 Durchmesser.

10. 5. 33. Nunmehr erscheinen die Papillen namentlich im umgekehrten Bilde temporal abgeblaßt. Dabei sind die Grenzen scharf und die Gefäße normal. Die Sehschärfe beträgt rechts $^1/_{15}$, links $^2/_{35}$.

Auf Befragen gibt die Patientin an, daß mehrere ihrer Geschwister dasselbe Leiden haben, und zwar hat ein Bruder die Augenerkrankung mit 25, ein anderer mit 30 und ein dritter mit 40 Jahren bekommen. Immer handelte es sich um eine Sehnervenerkrankung. Ein vierter Bruder und eine Schwester sind gesund. Die Eltern sind nicht blutsverwandt und hatten nicht über die Augen zu klagen.

29. 5. 33. Angeblich sind Schmerzen im rechten Auge vorhanden. Es läßt sich nicht mit Sicherheit feststellen, ob das Hineindrücken des rechten Auges in die Augenhöhle wirklich Schmerzen auslöst. Jedenfalls ist der Unterschied gegenüber dem linken Auge nicht deutlich. Bei weiterer Ablassung der Papille ist das Sehvermögen rechts auf $^{1}/_{35}$, links auf $^{1}/_{25}$ gesunken.

30. 6. 33. Die Papillen sind mehr und mehr völlig atrophisch geworden, ohne daß ihre scharfe Begrenzung gelitten hätte. Die Gefäße sind durchaus normal. Die Peripherie des Augenhintergrundes ist ohne Besonderheiten. Sehvermögen rechts $^{0,5}/_{50}$, links $^{0,5}/_{35}$.

9. 8. 33. Sehvermögen rechts $^{0,25}/_{50}$, links $^{0,5}/_{50}$.

An der bei unserer Patientin als Lebersche Erkrankung gestellten Diagnose dürften wohl das typische Erkrankungsalter, die schwere Schädigung des Sehvermögens, das langsame Stationärwerden des geringen Restes von Sehkraft, die zentralen Skotome auf beiden Augen und als ausschlaggebendes Merkmal das familiäre Auftreten des Leidens keine Zweifel aufkommen lassen. Es wäre aber unmöglich, bei ihr diese Diagnose zu stellen, wenn sie die einzige Kranke in der Familie bzw. Verwandtschaft wäre, zumal noch eine wichtige anamnestische Angabe die Diagnose bei unserer Patientin in eine andere Richtung gedrängt hätte. Wir lesen nämlich, daß unsere Patientin eine außerordentlich unterernährte Person ist und wegen dieses Zustandes längere Zeit in ärztlicher Behandlung steht. Nun ist bekannt, daß zu den verschiedensten Ursachen, die das papillomaculäre Bündel in Mitleidenschaft ziehen, auch die allgemeine Unterernährung zählen kann, so daß also bei unserer Kranken das Augenleiden darauf zurückgeführt werden könnte. So gibt tatsächlich nur die nachgewiesene Heredität den Ausschlag. Trotzdem bleibt immer noch dahingestellt, ob diese Unterernährung nicht doch als auslösendes Moment der Leberschen Atrophie eine Rolle spielt.

Vergleichen wir nun den an der hiesigen Klinik beobachteten Fall mit den in der Literatur veröffentlichten Fällen, so kommen wir zu dem Ergebnis, daß unser Fall hinsichtlich des klinischen Bildes in der gleichen Weise wie die meisten anderen beschriebenen auftritt, aber in Bezug auf die Art der Vererbung in einem wichtigen Punkte einen atypischen Charakter aufweist.

Wir beobachten, daß das Sehvermögen bei unserer Patientin in ungefähr 7 Monaten von beiderseits $^{5}/_{7,5}$ auf $^{0,25}/_{50}$ rechts und $^{0,5}/_{50}$

links, also unter die von $^2/_3$ aller Fälle erreichte Schwachsichtigkeit von $^6/_{60}$ gesunken ist. Bis zum 4. Monat nimmt die Sehschärfe mit gleicher Stärke ab, von da ab geht dieselbe ungleichmäßig auf beiden Augen zurück, nämlich rechts auf $^1/_{15}$, links auf $^2/_{35}$, um im 8. Monat auf rechts $^{0,25}/_{50}$ und auf links $^{0,5}/_{50}$ herabzugehen.

Eine Wiederkehr der Sehschärfe wird bei der Patientin nicht zu erwarten sein, denn dies gehört zur Eigenart und zum Kennzeichen der hereditären Sehnervenatrophie. Leber konnte eine Besserung nur in gewissen Familien beobachten, bei denen die Augenhintergrundsveränderungen nicht so groß waren. Erfahrungsgemäß spielt auch für die Prognose einer hereditären Opticusatrophie die Eigenart des in der betreffenden Familie erblichen Typus eine gewisse Rolle, so daß man Beobachtungen, die man bei einem älteren Mitglied gemacht hat, für ein später erkranktes sehr häufig verwenden kann.

Erst 2 Monate nach Beginn des Leidens, in denen das Sehvermögen schon auf $^5/_{50}$ zurückging, treten bei der Kranken beiderseits zentrale Skotome auf, die für Weiß und die Farben relativ sind. Dieselben erscheinen auf beiden Augen gleichzeitig und zeigen in Form und Größe keine Unterschiede. Daß hier auch alle möglichen Verschiedenheiten vorkommen, ist von mehreren Autoren (Batten, Velhagen, Browne, Rönne und Higier) beobachtet worden. So lesen wir z. B. bei Hippel, „daß in $^2/_3$ aller Fälle ein ausgesprochenes zentrales Skotom für Weiß oder Farben, in den übrigen eine mehr oder weniger deutliche zentrale Amblyopie festgestellt wurde". So ist also der Übergang zum Fehlen der zentralen Skotome gegeben. Schon Leber fand dies in seltenen Fällen, außerdem Alexander 1874, Magers 1899, Hormuth 1900, Worton 1913, Seutre 1920 und Usher 1927 (nach Stähle in). Immerhin vergingen bei der Frau 4 Monate, ehe am Augenhintergrunde Veränderungen auftraten, während in derselben Zeit das Sehvermögen schon auf r. $= ^1/_{15}$ und l. $= ^2/_{35}$ gesunken war. Wir vermögen demnach aus der Größe und Schwere der Funktionsstörung keinen entsprechenden Schluß auf den zur selben Zeit bestandenen Zustand des Augenhintergrundes zu ziehen. Der Grund ist darin zu suchen, daß der atrophische Herd mehr oder weniger weit vom Nerveneintritt in den Bulbus entfernt liegen muß. Erst nach diesen 4 Monaten bemerkte man bei der Patientin eine Abblassung der temporalen Papillenhälften, wodurch ja pathologisch-anatomisch zum Ausdruck kommt, daß das papillomaculäre Bündel des Opticus von dem Leiden bevorzugt ist. Sonderbarerweise bleiben die Gefäße normal und ebenso behalten die Papillen ihre scharfen Grenzen bei. 6 Wochen später finden wir diese beiderseits völlig atrophisch, jedoch bleiben die

Gefäße und Grenzen immer noch normal. Diese nicht ganz selten gemachte Beobachtung, die nur geringe Bedeutung hat, wurde auch z. B. von Luzsa 1928 und von Müggе 1911 beschrieben, wo ebenfalls in einigen Fällen die von anderer Seite angegebene Gefäßverengerung in der Papille und Netzhaut nicht vorhanden war.

Die Peripherie des Augenhintergrundes ist bei der Patientin in Ordnung, so daß bei ihr die Orientierung im Raume unbehindert sein muß. Hormuth fand in 33% auch das Gesichtsfeld mehr oder weniger stark eingeengt.

Außerdem gibt die Kranke Schmerzen im rechten Auge an. Druckschmerz läßt sich nicht mit Sicherheit am Bulbus nachweisen. Unter Kopfschmerz hat sie nicht zu leiden.

Betrachten wir das Erkrankungsalter der befallenen Familienmitglieder, so stellen wir fest, daß die Frau mit 52 Jahren, also im Klimakterium erkrankt ist. In der Literatur finden wir die Angaben, daß Frauen relativ häufig im späteren Alter erkranken, und man glaubt, dies mit dem Wechsel der geschlechtlichen Funktion in Zusammenhang bringen zu können. Beckert fand unter 65 kranken Frauen 27, die erst nach dem 35. Lebensjahr erkrankten. Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß bei diesen 27 das Klimakterium den Ausbruch des Leidens begünstigt hat, aber die 48 früher erkrankten Frauen lassen keinen Zusammenhang mit den endokrinen Drüsen erkennen, da in der Literatur Angaben über Störungen der weiblichen Geschlechtsdrüse meistens fehlen.

Bei ihren Brüdern ist eine Beziehung der Leberschen Erkrankung zu dem Pubertätsalter nicht vorhanden; denn der erste wurde mit 25, der zweite mit 30 und der dritte mit 40 Jahren befallen. Auch Kawakami konnte an Hand seiner Krankenfälle nachweisen, daß entgegen der Ansicht früherer Autoren die Lebersche Sehnervenatrophie keinen Zusammenhang mit der Pubertätszeit aufweist, sondern daß der häufigere Beginn des Leidens zwischen dem 20. und 30. Lebensjahre liegt. Ebenso zeigt eine Tabelle von Blegvad und Rönne, daß von 310 Fällen mit Leberscher Erkrankung 177 Personen, also mehr als die Hälfte, zwischen 20 und 30 Jahren erkrankt sind, während sich die übrigen Fälle auf die Jahre 10 bis 20 bzw. 30 bis 40 verteilen. Demnach ist in unserem Falle das typische Erkrankungsalter bei 2 Brüdern festzustellen, während bei einem die äußerste Altersgrenze der Erkrankung besteht; denn die Tatsache, daß Männer nach dem 40. Lebensjahre äußerst selten an Leberscher Atrophie erkranken, ist, worauf Jensen 1890 hinwies, differentialdiagnostisch gegenüber der Intoxikationsamblyopie, die erst nach dem 40. Jahre aufzutreten pflegt, wichtig.

Ebenfalls bestätigt unsere Anamnese die häufig in der Literatur gemachte Erfahrung, daß in Familien mit weiblichen manifest erkrankten Frauen neben einer Anzahl von kranken Brüdern nur eine Schwester und nicht mehrere von dem Leiden befallen sind. Solche gleichartigen Fälle haben Despanet (4 kranke Brüder und eine kranke Schwester), Schilling (5 befallene Brüder mit einer erkrankten Schwester) und andere Autoren beschrieben. Aus diesen Vergleichen geht hervor, daß unser Fall in der Symptomatologie weitgehende Übereinstimmung mit dem von Leber beschriebenen typischen Krankheitsbilde zeigt.

Welche Bedeutung hat nun die Vererbung bei diesem unglückseligen Leiden? Sind Vorfahren schuld, wenn ihre Nachkommen einer so traurigen Krankheit zum Opfer fallen? Diese Frage ist nach unserer heutigen Anschauung unbedingt zu bejahen. Die Wege zu dieser Erkenntnis gibt uns die moderne Erbforschung an; denn wie vor der Jahrhundertwende alle Forscher Ursache und letzten Grund der Krankheiten in der Einzelpersönlichkeit suchten und damit nicht bei allen Leiden zum Ziele kamen, so lernen wir heute aus längst vergangenen Ahnenreihen und langen Stammbäumen das gesetzmäßige Arbeiten der Natur zu erkennen und daraus praktische, für die Menschen überaus wichtige Schlußfolgerungen zu ziehen.

Aber über die Vererbungsform, welche bei der Leberschen Sehnervenatrophie Gültigkeit haben soll, besteht heute trotz vieler Arbeiten auf diesem Gebiete noch keine volle Einigkeit. Die Ansichten der Autoren stimmen so ziemlich dahin überein, daß die Lebersche Atrophie zur Gruppe der recessiv-geschlechtsgebundenen Erbkrankheiten gehören müsse, trotzdem bei einigen Stammbäumen Abweichungen vorkommen, die nicht mit der aus den biologischen Ergebnissen abgeleiteten Theorie der recessiv-geschlechtsgebundenen Krankheiten übereinstimmen und deshalb daran denken lassen, ob nicht noch andere Vererbungsformen bei dem Augenleiden in Frage kommen.

Das Wesen der nach Morgan als geschlechtsgebunden bezeichneten Vererbungsart, die sich auf ähnliche Erbformen in der Tierwelt, auf zytologische Forschungen und auf Erfahrungen stützen kann, liegt darin begründet, daß das Geschlecht ein mendelnder Faktor ist und zwar so, daß das männliche Geschlecht denselben heterozygot (X Y und XO), das weibliche homozygot (X X) enthält.

Man nimmt nun an, daß der betreffende erbliche Krankheitsfaktor an das X Geschlechtschromosom gekoppelt ist. Da beim Weibe beide X Geschlechtschromosome wirksam sind, so kann sie entweder homozygot erkranken, wenn der Erbfaktor an beide X, oder heterozygot erkranken, falls derselbe nur an ein X gekoppelt

ist. Die homozygote Frau würde manifest erkranken und die heterozygote ein Konduktor sein. Da der Mann aber nur ein X Geschlechtschromosom besitzt, kann eine darangekoppelte Erbanlage beim Manne nur heterozygot vorkommen, aber auch bei Recessivität des betreffenden Genes zur Manifestation führen. Die recessiv-geschlechtsgebundenen Leiden können nicht von einem erkrankten Manne auf seine Söhne, sondern nur durch die scheinbar gesunden Töchter auf die männlichen Nachkommen übertragen werden, da die männlichen X Chromosome mit dem daran geknüpften Erbleiden zusammen mit den Geschlechtschromosomen der Eizelle stets ein weibliches Geschlecht ergeben würden.

Als besser bekanntes Beispiel für geschlechtsgebundene Vererbung wäre die Hämophilie und in der Augenheilkunde die erbliche Rotgrünblindheit zu nennen. Eine gute Übersicht über die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten bei der recessiv-geschlechtsgebundenen Vererbung — je nachdem, ob eine gesunde oder kranke Frau mit einem gesunden oder kranken Manne Nachkommen hat — gibt uns die von Fleischer aufgestellte Tabelle, die der Übersichtlichkeit wegen kurz angeführt sei:

Eltern:		Kinder:	
Mann:	Frau:	Söhne:	Töchter:
I. gesund	Konduktor	½ gesund ½ krank	½ gesund ½ Konduktor
II. gesund	krank	krank	Konduktor
III. krank	gesund	gesund	Konduktor
IV. krank	Konduktor	½ gesund ½ krank	½ Konduktor ½ krank
V. krank	krank	krank	krank

Diese Möglichkeiten und Ergebnisse können beim Menschen nicht durch Kreuzungsversuche wie bei Pflanzen und Tieren gewonnen werden, sondern sind nur aus großen, gut untersuchten Stammbäumen — also auf statistischem Wege — zu erreichen. Diesen Untersuchungen galten in der Folgezeit auch die Arbeiten der meisten Verfasser.

Als Erster hat schon v. Graefe 1858 die Vermutung ausgesprochen, daß bei der Leberschen Erkrankung erbliche Einflüsse eine große Rolle spielen, und auch Leber erkannte 1871, daß das Leiden eigenartigen Vererbungsgesetzen unterliege. Klarheit in diesen Fragen brachte erst die moderne Erbforschung. Zu den ersten größeren Abhandlungen, die auf die Vererbungsart untersuchten, gehört eine zusammenfassende Arbeit von Hormuth (1900), der an Hand von 299 Krankheitsfällen, von denen 110

ophthalmologisch untersucht waren, den Nachweis erbrachte, daß für die Lebersche Atrophie die recessiv-geschlechtsgebundene Vererbungsform gültig ist. Später konnten Fleischer und Josenhans neben anderen Verfassern an großen Stammbäumen die Gültigkeit der recessiv-geschlechtsgebundenen Erbform bei der Leberschen Sehnervenatrophie bestätigen. Andere Autoren wie: Groenouw, Nettleship, Klopfer, Vogt, Mooren, Wilbrand-Saenger, die alle die Vererbung bei der Leberschen Opticusatrophie berücksichtigten und zu demselben Ergebnis kamen, seien nur namentlich hervorgehoben. 1922 hat Drexel alle bis dahin veröffentlichten Fälle — Material von 1858 bis 1921 — insbesondere auf ihre Vererbungsform hin untersucht. Von den beschriebenen Fällen schied Drexel wegen mangelhafter Angaben die meisten aus. Die übriggebliebenen Fälle stimmten mit den von Fleischer aufgestellten Kombinationsformen gut überein. In neuerer Zeit haben sich weitere Autoren mit der Vererbung der Leberschen Sehnervenatrophie befaßt, so Meyer-Riemsloh, Wardenburg, Kawakami, Beckert u. a., die ebenfalls die Ansicht vertreten, daß bei der Leberschen Erkrankung die recessiv-geschlechtsgebundene Erbform in Frage kommt.

Bald jedoch tauchten unter diesen Autoren Zweifel auf, ob die recessiv-geschlechtsgebundene Erbform bei der Leberschen Atrophie ausschließlich in Frage kommt, oder ob noch andere, z. B. recessive oder dominante angenommen werden müssen. Den Grund dazu gaben immer zahlreicher werdende Fälle, die zwar dem klinischen Befunde nach vollständig mit der Leberschen Sehnervenatrophie übereinstimmten, aber nicht den theoretischen Erwartungen der geschlechtsgebundenen Erbart entsprachen. Von diesen wichtigsten Abweichungen, deren einwandfreie Lösung noch aussteht, seien einige angeführt, so die Frage, ob die Lossensche Regel für die Lebersche Erkrankung absolute Gültigkeit besitzt, dann die Tatsache, daß manifestkranke Frauen das Leiden auf ihre Söhne wie Töchter übertragen haben und trotzdem einige Söhne dem Leiden entgehen konnten, weiter die Beobachtung, daß bei kranken Töchtern die Eltern in der Regel gesund gefunden wurden.

Als anfänglich die Zahl dieser abweichenden Fälle noch gering war, neigten viele Autoren dazu, dieselben nicht zur Leberschen Opticusatrophie zuzurechnen. Als aber diese gehäuft beobachtet wurden, suchte man dafür andere Erklärungsmöglichkeiten.

Zunächst möchte ich versuchen, die Bedeutung der Lossenschen Regel für die hereditäre Opticusatrophie darzulegen. Theoretisch müßten nach den Regeln der recessiv-geschlechtsgebundenen Vererbung bei den Nachkommen kranker Väter und gesunder Mütter alle Söhne gesund, die Töchter wieder Konduktoren sein. Diese

zuerst von Nasse 1820 für die Hämophilie aufgestellte und von Horner 1876 bei der Farbenblindheit beobachtete Regel, die mit der Theorie der recessiv-geschlechtsgebundenen Erbform in Einklang steht, ist bis heute in keinem veröffentlichten Falle bei der Leberschen Erkrankung sicher festgestellt worden; denn in den Fällen waren die Enkel solcher Kranken stets gesund, obschon sie das für die Krankheit kritische Alter längst überschritten hatten. Durch gründliche Untersuchung der einschlägigen Literatur kamen Fleischer und Josenhans zu der Überzeugung, daß die Krankheit tatsächlich durch befallene Männer nicht weiter vererbt worden ist. Der Grund hierfür sollte nach Ansicht einiger Verfasser in der hohen Sterilität dieser Kranken liegen. Drexel konnte in der Literatur drei Fälle mit der Kombination: Mann krank, Frau gesund, festlegen. Bei diesen waren entsprechend der theoretischen Erwartung alle Söhne gesund und von 9 Töchtern 2 fragliche Konduktoren. Diese geringe Zahl brauchbarer Fälle ist nicht für die Nassesche Regel beweisend.

Bis heute gilt für die Lebersche Opticusatrophie noch allgemein die Lossensche Regel 1877, die besagt, daß die Krankheit durch Konduktoren auf die männliche Nachkommenschaft übertragen wird, jedoch die weitere Übertragung von den befallenen männlichen Individuen auf deren Nachkommen in Abrede stellt.

Neuerdings konnte Schloesmann bei der Hämophilie die Übertragung durch kranke Männer feststellen, und deshalb hoffen mehrere Autoren, daß bald bei der Leberschen Atrophie die Frage der Übertragung des Leidens vom Großvater auf den Enkel sicher beantwortet wird; denn für die Eugenik ist es außerordentlich wichtig zu wissen, ob die Lebersche Krankheit der Nasseschen oder der Lossenschen Regel folgt.

Die andere noch ungeklärte Abweichung von der Theorie der recessiv-geschlechtsgebundenen Vererbungsform versuche ich an unserer Krankengeschichte darzulegen.

Die Krankengeschichte gibt an, daß die Eltern der Kranken völlig gesund sind, aber von deren vier Söhnen drei und von zwei Töchtern eine manifest erkrankt sind. Daß Frauen manifest erkranken können, ist nach der IV. bzw. V. Kombination der geschlechtsgebundenen Erbform möglich, die zur Voraussetzung immer einen kranken Vater und eine kranke Mutter bzw. Konduktorin haben. Da in unserer Anamnese beide Eltern gesund sind, fehlt hier jede Bedingung, die zur Manifestation des Leidens bei unserer Patientin führt. Aber sonderbarerweise ist diese Tatsache in der Literatur fast ausschließlich beobachtet worden. Nur Wardenburg und Kropp konnten je einen Fall berichten, welcher der V. Kombination entsprach, während Drexel unter sämtlichen

Fällen von 1858—1921 keinen einzigen gleichartigen hervorzuheben hatte. Die Tatsache, daß manifest erkrankte Töchter kranke Mütter, aber gesunde Väter haben, soll nach Untersuchungen von Beckert nicht so selten vorkommen. Er beobachtete dies in 20—25%.

Wie läßt sich nun das Auftreten von manifest kranken Töchtern gesunder Väter erbbiologisch am besten erklären? Hierüber lassen sich heute lediglich nur Vermutungen anstellen. Zunächst hatte man den Einwand erhoben, daß bei diesen befallenen Frauen die Diagnose der Leberschen Opticusatrophie abzulehnen sei. So hatten insbesondere Fleischer und Josenhans diese Fälle angezweifelt, da von den in der Literatur aufgezeichneten Fällen nur sechs direkt untersucht worden seien.

Dieser Einwand ist heute nicht mehr stichhaltig; denn neuere Untersuchungen von Wardenburg, Meyer-Riemsloh, Kawakami brachten zahlreiche einwandfreie Fälle mit erkrankten Frauen, wo Anamnese und klinischer Befund mit dem von Leber beschriebenen völlig übereinstimmten.

Diesen Erhebungen kann unsere Krankengeschichte auch als Stütze dienen; denn abgesehen von der noch unklaren Vererbungsart, würde keiner auf den Gedanken kommen, zwischen der Erkrankung der drei Brüder und ihrer Schwester zu unterscheiden.

1926 wies Kawakami an seinem japanischen Material nach, daß Frauen viel häufiger von dem Leiden ergriffen werden, als eigentlich zu erwarten wäre. Während z. B. Nettleship in seinen Stammbäumen 16% befallene Frauen und Hormuth in verschiedenen statistischen Zusammenstellungen die Zahlenverhältnisse von 13,1%, 16% und 12% nennt, konnte Kawakami für sein Land 30% berechnen und so die Häufigkeit der erkrankten Frauen vom Rassenunterschiede abhängig machen.

Diese prozentualen Ergebnisse der einzelnen Forscher sind trotz ihrer relativen Niedrigkeit bei der Seltenheit des Leidens viel zu hoch, als daß sie durch die recessiv-geschlechtsgebundene Erbform zu erklären wären. Deshalb glaubten Fleischer und Josenhans, daß z. B. die Hormuthschen Resultate so hoch sind, weil er die Fälle mit zweifelhaften Angaben in seine Berechnung mit einbezogen habe. Da wir nun trotzdem die Manifestation des Leidens bei Frauen annehmen müssen, aber aus der Literatur die Existenz homozygot kranker Frauen nicht beweisen können, zumal auch noch die seltenen Fälle der IV. bzw. V. Kombination (Wardenburg, Kropp) die Übertragungsmöglichkeit durch einen kranken Mann nicht erkennen lassen, deshalb sind wir der Ansicht, daß bei der Leberschen Sehnervenatrophie auch eine heterozygote Frau manifest erkrankt sein kann.

Welche Erklärung können wir für diese Erscheinung geben?

An sinnfälligen Hypothesen, die eine manifeste Heterozygotie erklären, fehlt es nicht, aber den Beweis wird wohl erst die Zukunft bringen.

So nimmt Kawakami zur Erklärung dieser Fälle einen unregelmäßigen Dominanzwechsel an. Er berechnete die Häufigkeit des Dominanzwechsels in verschiedenen Ländern und fand z. B. in Deutschland von allen Frauen mit krankhafter Erbanlage 3,5%, in Japan aber 30% erkrankt, also eine zahlenmäßige Abhängigkeit von der Rasse.

Als die Ursache des Dominanzwechsels nimmt Kawakami eine Myxovariation an. Erwähnt sei noch, daß ein solcher Dominanzwechsel bei der Hämophilie, Rotgrünblindheit und beim Nystagmus in seltenen Fällen gesehen wurde.

Meyer-Riemsloh erklärt das Vorhandensein heterozygot kranker Frauen damit, daß bei ihnen das krankhafte X Chromosom gegenüber dem gesunden anderen X Chromosom überwiegt. Für gewöhnlich soll das gesunde Gen das kranke überdecken, aber es kann nach seiner Meinung auch einmal ein Dominieren des belasteten Genes eintreten. Den Beweis dafür bringt die wechselnde Malignität im Auftreten, Verlauf und Ausgang des Leidens.

Diese Überlegungen sollen auch verständlich machen, daß manifest kranke Frauen in vielen Stammbäumen gar nicht, in anderen wieder konstant gefunden werden.

Nach Wardenburgs Ansicht wäre es auch denkbar, daß bei der hereditären Opticusatrophie neben der recessiv-geschlechtsgebundenen Erbform eine einfache recessive oder dominante Form gültig sei.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit des Vorkommens manifest erkrankter Frauen stellt die Annahme von Waaler dar, nämlich daß es sich gar nicht um heterozygot kranke Frauen, sondern um eine Disjunktion handelt.

Fleischer denkt an die Möglichkeit, daß manche Unregelmäßigkeit bei der Leberschen Atrophie eine Erklärung darin finden könne, daß, wie bei der Drosophila experimentell festgestellt wurde, die abnormen Erscheinungen durch bestimmte äußere Einflüsse latent bleiben und daß andererseits ungünstige Einflüsse ein Manifestwerden der Abnormität begünstigen können. So könnte in unserem Falle die hochgradige Unterernährung wohl für eine ungünstige Beeinflussung sprechen. Wir müssen also hier die Frage offen lassen, ob es sich bei unserer Kranken um eine recessive Vererbung oder um eine manifeste Heterozygotie handelt.

Wenn wir zugeben, daß eine Steigerung der Valens der kranken Gene oder ein Dominanzwechsel, welche sämtlich eine bösartige

Form der Leberschen Krankheit anzeigen, als Ursache des Befallenseins von Frauen gesunder Eltern anzusprechen sind, dann ist die folgerichtige Überlegung die, daß diese Malignität in den Nachkommen dieser Frauen zum Vorschein kommen muß. Es müßte die Zahl der erkrankten Nachkommen manifest kranker Frauen größer sein, als die der Konduktoren.

Diesbezügliche interessante Zusammenstellungen finden wir in der Literatur zwei angegeben: Nettleship kam bei einer derartigen Untersuchung zu dem Ergebnis, daß von 64 Kindern manifest kranker Frauen 33, also mehr als die Hälfte wieder erkrankten und daß von den 215 Kindern der Konduktoren 65 (etwa $^1/_3$) wieder erbkrank wurden.

Ein anderes Resultat brachte eine von Beckert 1929 ausgearbeitete Zusammenstellung dieser Art. Sie ergab, daß von 135 Kindern der 65 manifest kranken Frauen 59 = 43% und von 431 Kindern der 101 Konduktoren 175 = 38,6% wieder mit dem Leiden behaftet waren. Es läßt sich also bei dieser letzten Gegenüberstellung kein zahlenmäßiger Unterschied in der Häufigkeit der Erkrankung feststellen. Wohl erkennen wir aus dieser letzten Berechnung, daß die manifest kranken Frauen nicht einmal halb so viele Nachkommen besitzen wie die Konduktoren.

Bei diesen Untersuchungen wurde noch eine weitere sonderbare Abweichung von der recessiv-geschlechtsgebundenen Vererbungsart festgestellt. Nach der zweiten Kombination des Fleischerschen Schemas: Mann gesund, Frau krank, wäre zu erwarten, daß alle Söhne krank und alle Töchter Konduktoren sein müssen. Nun hat aber die eingehende Untersuchung der Literatur ergeben, daß kranke Frauen das Leiden nur auf einige Söhne übertragen haben — nach der Theorie müßten alle erkrankt sein — dagegen von den Töchtern einige ebenfalls von dem Leiden manifest befallen wurden, die nach der Erbregel nur Konduktoren sein sollen. Eine Erklärung für diesen Verstoß gegen die geschlechtsgebundene Erbform fehlt heute ebenfalls noch.

Außer der regelwidrigen Erkrankung unserer Patientin sind sonstige bemerkenswerte, atypische Punkte nicht aus der Krankengeschichte zu entnehmen.

Deshalb möchte ich anschließend noch auf einige Befunde von geringerer Bedeutung eingehen.

Wir sehen, daß das Leiden nicht direkt von den Eltern auf die Kinder übertragen ist, sondern auf frühere Generationen zurückreichen muß. Leider vermag die Kranke hierüber keine näheren Angaben zu machen.

In der Literatur sind dies auch die häufigsten Fälle, wo das Leiden Generationen überspringt. Hormuth konnte von 71 Fa-

milien nur 10 = 14% angeben, in denen direkte Vererbung vorlag. Dabei war vorwiegend die Mutter der erkrankte Teil.

In diesem Zusammenhange ist es wohl von Interesse, aus der Literatur zu erfahren, über wieviel Generationen das Leiden schon von Autoren zurückverfolgt werden konnte. Angaben hierüber fand ich bei Wilbrand-Saenger. Sie berichten, daß Leber die Affektion in zwei Generationen gesehen habe, Rampoldi, Norris und Klopfer z. B. das Auftreten der Krankheit durch fünf und schließlich Gould durch sechs Generationen verfolgen konnten.

Im übrigen wurde die Lebersche Erkrankung meist nur in einer und selten auch in zwei Generationen festgestellt.

Weiterhin gibt die Krankengeschichte das Verhältnis der erkrankten Brüder zur Zahl der gesunden mit 3:1 an. Dieses Zahlenverhältnis stimmt nicht ganz mit der Kombination: Mann gesund, Frau Konduktor, überein, da dieselbe das Verhältnis 1:1 verlangt. Diese Abweichung besagt natürlich bei so geringen Zahlen nichts. In der Literatur haben einige Autoren in großen Zusammenstellungen die Zahlenverhältnisse der kranken und gesunden Söhne aus einer solchen Kombination berechnet.

Nettleship fand bei einer entsprechenden Untersuchung das Verhältnis der kranken zu gesunden Söhnen 1:2, also zu Gunsten der gesunden Seite verschoben.

Drexel berechnete die Zahl der erkrankten Söhne auf ungefähr 70%, während nach der Regel nur 50% zu erwarten wären. Doch scheint nach seiner Auffassung diese Abweichung keine allzu große zu sein, da wir wegen der oft zu geringen Zahl der Untersuchten, wegen sonstiger unvollständigen Angaben und aus anderen leicht erklärlichen Gründen wohl niemals bei den menschlichen Erblichkeitsforschungen eine völlige zahlenmäßige Übereinstimmung mit der Mendelschen Regel erwarten dürfen.

Ferner hören wir aus dem Munde der Kranken, daß sie noch eine gesunde Schwester hat. Ob derselben das gleiche Schicksal, nämlich auch manifest zu erkranken, zuteil wird, ist kaum anzunehmen, da in der Literatur Fälle mit zwei manifest erkrankten Schwestern nur äußerst selten beschrieben sind.

Aber wir können mit großer Wahrscheinlichkeit vermuten, daß dieselbe Konduktorin ist und deswegen einer eventuellen Nachkommenschaft Verderben bringen kann, weil wir bei der Beurteilung unseres Falles an eine schlimmere Form der Leberschen Opticusatrophie sowohl dem Augenbefunde als auch der Zahl und dem Geschlechte der erkrankten Mitglieder nachdenken müssen. Dieser Schluß dürfte auch aus dem Grunde berechtigt sein, weil diesbezügliche Untersuchungen von Meyer-Riemsloh, Vogt und Wardenburg ergeben haben, daß von Schwestern manifest

befallener Frauen der größte Teil wieder Konduktoren sind, trotzdem nach der Theorie der recessiv-geschlechtsgebundenen Vererbung bei der Kombination: Mann gesund, Frau Konduktor, das Verhältnis gesunder Töchter zu Konduktoren 1:1 sein sollte.

Meyer-Riemsloh fand von 19 gesunden Frauen aus 4 Generationen 17 Konduktoren und zwei gesunde Frauen, von denen jede nur einen Sohn hat, der zufällig gesund ist, aber auch noch erkranken kann.

Franceschetti bestimmte aus 20 Stammbäumen die Zahl der Konduktoren und berechnete dabei das Verhältnis der gesunden Frauen zu den Konduktoren mit 14:90, also ebenfalls ein äußerst starkes Überwiegen der latent erkrankten Frauen.

Kitashima gibt ebenfalls eine unverhältnismäßig hohe Zahl von Konduktoren an (von 28 Frauen 27 = 97% Konduktoren).

Hervorzuheben wäre weiterhin, daß Blutsverwandtschaft bei der Leberschen Erkrankung keinen Einfluß hat.

Diese ist bei der hereditären Opticusatrophie auch selten beobachtet worden. Außer in einem von Mooren 1882 mitgeteilten Falle, in welchem Blutsverwandtschaft der Urgroßeltern vorlag, war in Familien, die von König 1894, Klopfer 1898 und Wardenburg 1924 angegeben waren, noch Konsanguinität nachgewiesen. In unserem Falle liegt nach Angabe der Kranken keine Blutsverwandtschaft der Eltern vor.

Wenn wir unseren Fall nochmals kurz überblicken, so stellen wir folgendes fest: Das klinische Bild entspricht in seinen verschiedensten Punkten vollständig dem typischen, von Leber angegebenen. Das starke Befallensein der Brüder läßt uns an der recessiv-geschlechtsgebundenen Erbart für die Lebersche Atrophie festhalten. Wenn auch die heterozygot kranke Frau eine Abweichung von dieser Regel darstellt, so müssen wir glauben, daß bei der Vererbung dieser Krankheit noch verschiedene andere Momente eine Rolle spielen. Es wäre zu wünschen, daß die ungeklärten Fragen über die Vererbungsmöglichkeit bei der Leberschen Atrophie — wie auch bei anderen erblichen Leiden — in Bälde gelöst werden, um auf einer durch wissenschaftliche Ergebnisse gestützten Basis das praktische Handeln aufbauen zu können; denn erst dadurch erhalten die in den letzten 30 Jahren in der Vererbungswissenschaft gemachten Fortschritte ihren vollen Wert.

Welche Maßnahmen sind nun bei der Leberschen Opticusatrophie anzuwenden?

Von fast allen Autoren wird die schlechte Prognose und die Erfolglosigkeit der Therapie bei der hereditären Sehnervenatrophie bestätigt. Der Ausgang des Leidens bleibt, von ganz minimalen Ausnahmen abgesehen, das ganze Leben lang eine Herabsetzung

des zentralen Sehens. Infolgedessen kann die Therapie nur in der Prophylaxe liegen, nämlich jede Nachkommenschaft zu verhindern. Dieser Schritt ist um so mehr zu begrüßen, da diese Erbkrankheit infolge der starken Beeinträchtigung der Sehfunktion dem Kranken die Arbeits- und Lebensfreude nimmt und ihn auf die Gnade der Mitmenschen oder auf die Unterstützung des Staates angewiesen sein läßt.

Die wissenschaftlichen Grundlagen für eine solche Prophylaxe sind heute zweifellos gegeben und wir können auch bei der Leberschen Sehnervenatrophie mit so großer Wahrscheinlichkeit, wie es jeder Erbgang allgemein zuläßt, voraussagen, daß für die Nachkommenschaft die Gefahr besteht, in den besten Jahren das Augenlicht zu verlieren.

Zwar läßt die starke Kindersterblichkeit in solchen befallenen Familien, wie es ja fast bei allen degenerativen Leiden beobachtet wird, eine Verringerung der Träger des Leidens erwarten, aber diese natürliche Auslese genügt heute nicht mehr, um die Erbmasse des Volkes gesund zu halten.

Zur Erreichung der eugenischen Ziele müssen wir prüfen, ob die Prophylaxe auf das männliche und weibliche Geschlecht oder nur auf eines von beiden anzuwenden ist und in welcher Weise dies zu geschehen hat.

Da wir die Lossensche Regel, die ja eine Übertragung durch einen kranken Mann verneint, als für die Krankheit gültig erachten, liegt heute kein Grund für die Prophylaxe bei Männern vor. Es besteht demnach kein Bedürfnis, dem kranken und erst recht nicht dem gesunden Manne aus einer erblich belasteten Familie die Ehe abzuraten.

Anders aber liegen die Verhältnisse beim weiblichen Geschlecht. Hier sehen wir, daß auch noch in der zweiten, dritten und weiteren Linie die Übertragbarkeit durch eine scheinbar gesunde Frau auf männliche Nachkommen in Frage kommt. Da das Leiden bei den latent Befallenen meistens nicht zum Vorschein kommt, ist es natürlich ausgeschlossen, Gesundheit und Konduktoreneigenschaft bei diesen Frauen festzustellen. Diese besondere Schwierigkeit muß, wenn die gewünschte Verminderung des Leidens erreicht werden soll, durch strengere eugenische Maßnahmen überwunden werden, die darin bestehen, daß sämtliche Frauen aus erbkranken Familien von Nachkommen auszuschließen sind. Bei der Leberschen Atrophie können wir dies leicht verantworten, da die Erfahrung gelehrt hat, daß — wie schon erwähnt — die Zahl der Konduktoren in den meisten Fällen weit über 50% hinausreicht und in bösartigen Fällen eine wirklich gesunde Frau überhaupt nicht festzustellen ist.

Manifest kranke Frauen sind natürlich erst recht von Nachkom-

men auszuschließen, da dieselben immer Konduktoren sind und sogar eine bösartigere Form derselben darstellen.

Welche Maßnahmen können wir zur Durchführung der Prophylaxe ergreifen?

Zunächst haben einige Verfasser den Vorschlag gemacht, solche Frauen durch vernünftige Aufklärung und Eheberatung dahin zu bringen, von der Heirat abzustehen. Solche Überlegungen sind theoretisch gut, aber leider nicht oft auf die Verhältnisse im praktischen Menschenleben abgestimmt. Dieser Weg führt nicht bei allen zu einem Erfolg, da erbkranke Menschen bei der Macht des Fortpflanzungs- bzw. Geschlechtstriebes nicht immer die nötige Einsicht und Verantwortung aufbringen können und wollen.

Eine andere Handhabung, die Zeugung lebenslang unglücklicher Geschöpfe zu verhindern, bietet uns die Sterilisation, die nach den gesetzlichen Bestimmungen vom 14. Juli 1933 in all den Fällen vorgenommen werden soll, wenn es das Wohl und die Gesundheit des Volkes erfordern.

Erbkrank im Sinne des Gesetzes gilt unter anderem auch der, welcher an erblicher Blindheit leidet.

Fällt nun die Lebersche Sehnervenatrophie auch unter dieses Gesetz? Daran wäre zu zweifeln, da diese Krankheit in der größten Mehrzahl nicht zur Blindheit führt, sondern immer noch geringe Spuren von Sehkraft zurückläßt.

In einer jüngst erschienenen Abhandlung „Über Verhütung erblicher Augenleiden“ nimmt Fleischer zu diesen Fragen allgemein Stellung. Er ist der Ansicht, daß das Gesetz nicht allein diejenigen treffen darf, „die keinen Lichtschein mehr wahrnehmen können — also im wissenschaftlichen Sinne blind sind — sondern, daß es wohl im Sinne des Gesetzes liegt, als blind auch solche anzusehen, die zur Ausübung eines gewöhnlichen Berufes untauglich sind und so von ihren Nächsten, bzw. von der Allgemeinheit unterhalten werden müssen.“

Nach diesen Ausführungen müßte dann auch die Lebersche Opticusatrophie unter die Gesetzesbestimmungen fallen. Aber die Anwendung des Gesetzes wird sich bei der Leberschen Krankheit nicht gut verallgemeinern lassen, sondern hier muß erst recht der Einzelfall mit seinen besonderen familiären Verhältnissen, die Schwere des Krankheitsbildes, die Bewertung der Persönlichkeit und sonstiger Lebensumstände den Ausschlag geben.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Schieck für die Überlassung der Arbeit und die Übernahme des Referates bestens zu danken.

Würzburg, den 1. Februar 1935. Paul Schneider.

Literatur-Angaben.

Rönne : Die Neuritis nervi optici hereditaria. F. Schieck und A. Brückner: Kurzes Handb. d. Ophth. Band V. S. 711.

Franceschetti A.: Die Vererbung von Augenleiden. F. Schieck und A. Brückner. Bd. I. S. 796.

Schieck : Die retrobulbäre Neuritis. Münch. Med. W. 1933 S. 131.

Hormuth : Beiträge zur Lehre von den hereditären Sehnervenleiden. Beitr. Augenheilkunde 5, H. 42, 63 (1900).

Fleischer : Die Vererbung geschlechtsgebundener Krankheiten. Ber. 42. Verslg. dtsch. ophthalm. Ges. Heidelberg 1920, 4.

Kawakami : Beiträge zur Vererbung der familiären Sehnervenatrophie. Graefes Archiv 116, 568 (1926).

Meyer-Riemsloh : Über hereditäre Sehnervenatrophie. Klin. Mbl. Augenheilk. 74, 340 (1925).

Waardenburg : Beitr. z. Vererbung der familiären Sehnervenatrophie. Klin. Mbl. Augenheilk. 73, 619 (1924).

Rehsteiner : Die erste anatomische Untersuchung eines Falles von Leberscher Krankheit. Klin. M. Aug. 85, 280 (1930).

Wilbrand und Saenger : Die hereditäre Neuritis optica. Neurologie d. Auges. Bd. V.

Blegvad und Rönne : Über die Klinik und Systematik der Retrobulbärneuriliten. Klin. Mbl. Augenheilk. 65, 206 (1920).

Drexel : Inwieweit stimmen die wirkl. Erfahrungen über die Vererbung der Fam. heredit. Sehnervenatrophie (Leb.Kr.) überein mit der Theorie der Vererbung der geschlechtsgeb. Kr.? Arch. Augenheilk. 92, 49 (1922).

Graefe : Ein ungewöhnlicher Fall von hereditärer Amaurose. Graef. Arch. 4, II. 266 (1858).

Beckert : Über die Erkrankung von Frauen an hered. opt. Atrophie. Arch. f. Augenheilk. 100—101, 285 (1929).

Stähli n : Gibt es eine erbl. Sehnerven-Atrophie außer der Leber'schen Atrophie? Arch. f. Augenheilk. 104, 222 (1931).

Leber : Über hered. u. kongenital angelegte Sehnervenleiden. Graef. Arch. 17, II. 249 (1871).

Hippel : Krankheiten des Sehnerven. Graefe-Saemisch: Handb. d. Augenh.

Fleischer : Ehekonsens bei erbl. Augenkrankheiten. Klin. M. Aug. 1927 I. S. 502.

— Über Verhütung erbl. Augenleiden. Münch. Med. W. 1934 S. 17.

Kitashima : Über die Leber'sche Krankheit. Kl. M. Aug. 85, 148 (1930).
Clausen : Vererbungslehre u. Augenheilkunde.
Mügge : Beitrag zur Leb. fam. Opticusatrophie. Z. f. Augenh. 25 S. 236 (1911).
Hirsch : Über fam. hered. Sehnervenatrophie. Klin. Mbl. Augenh. 70, 710 (1923).
Groenouw : Beziehungen der Allgemeinleiden u. Organerk. zu Veränd. u. Krankh. d. Sehorgans. Graefe-Saemischs Handb. d. ges. Ophthalm. 1920 S. 729.
Sticker : Anlage, Vererbung u. Rasse. Münchn. Med. W. 1933 S. 1975.
Fuchs : Klin. Mbl. Augenheilk. 17, 332 III.
Slosse : Ref.: Klin. Mbl. Augenheilk. 54, 701 (1915).
Ginsburg : Klin. Mbl. Augenheilk. 71, 734 (1923).
Lauber : Mien. Klin. W. 1902 S. 1264.
Guzmann : Wien. Klin. W. 1913 S. 139.
Hensen : Klin. Mbl. Augenheilk. 59, 33 (1917).
Lusza : Ref.: Zbl. Ophthalm. 20, 609 (1929).
Kropp : Z. Augenheilk. 62, 57 (1927).

Lebenslauf.

Als Sohn des Grubensteigers Adolf Schneider wurde ich am 1. 1. 1910 in Meggen in Westfalen geboren. Nach 4jährigem Besuch der Elementarschule verbrachte ich die Klassen Sexta bis Obertertia auf der Rektoratschule in Altenhunden i. Westf. Nach bestandener Abschlußprüfung daselbst, wurde ich auf die Untersecunda des humanistischen Gymnasiums in Attendorn i. Westf. aufgenommen. Im Jahre 1929 erhielt ich dort das Reifezeugnis. Ich entschloß mich, den ärztlichen Beruf zu ergreifen. An der Universität Bonn verbrachte ich zwei, an der Universität Würzburg drei vorklinische Semester. Nach bestandenem ärztlichen Vorexamen daselbst, brachte ich alle klinischen Semester — außer dem Wintersemester 1932/33 in München — an der Universität in Würzburg zu.